



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 000 382

⑫ Número de solicitud: 8600685

⑬ Int. Cl.⁴: C07C 143/82

⑭

PATENTE DE INVENCION

A6

⑮ Fecha de presentación: 29.07.86

⑯ Prioridad: 13.11.85 JP 254.326/1985

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: 16.02.88

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.02.88

⑲ Titular/es: Yamanouchi Pharmaceutical Co., LTD.
Nº. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP

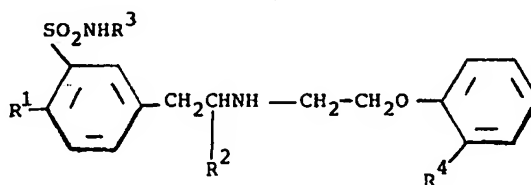
⑳ Inventor/es: Fujikura, Takashi y
Niigata, Kunihiro

㉑ Agente: Ungría Goiburu, Bernardo

㉒ Título: Un procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituidos.

㉓ Resumen:

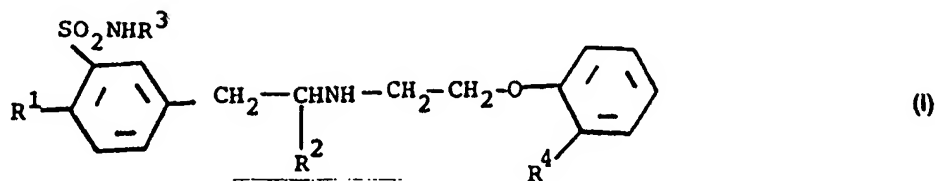
La invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituidos con el que se disminuyen las etapas de reacción de la técnica anterior al no producir racemización y facilitarse la producción de cualquier isómero óptico, potenciándose consecuentemente la aplicación industrial. Los compuestos obtenidos con el procedimiento de la invención, presenta una actividad antihipertensora y son útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.



(I)

DESCRIPCION

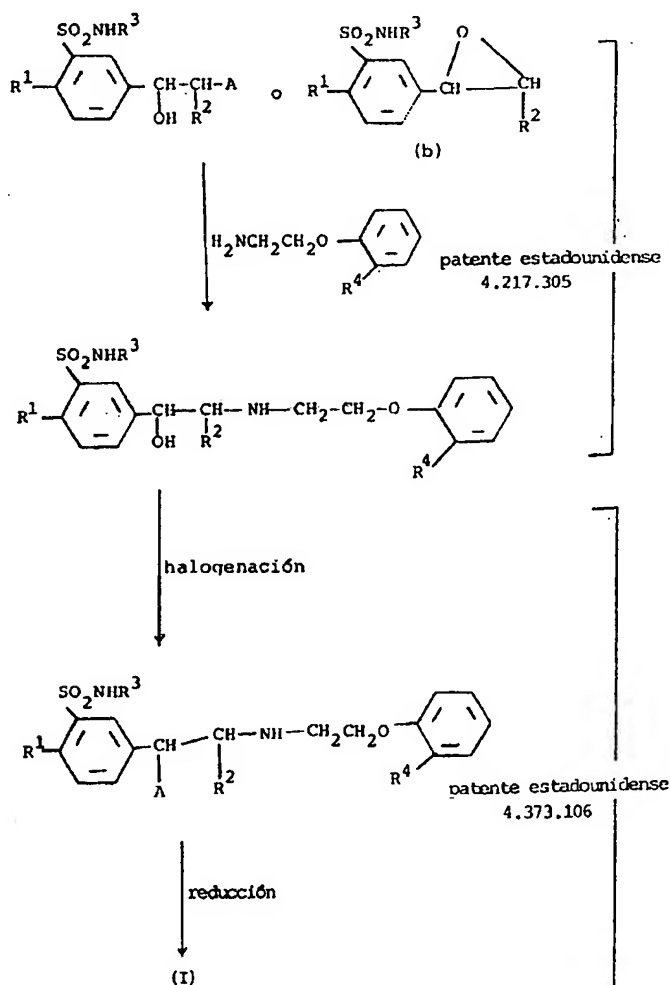
Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



15 donde R¹ representa un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo (en adelante, todos éstos tienen los mismos significados).

20 En la patente estadounidense 4.373.106 se indica que los compuestos de la fórmula (I) anterior ejercen actividad α -bloqueante adrenérgica y son útiles como agentes antihipertensores y como agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

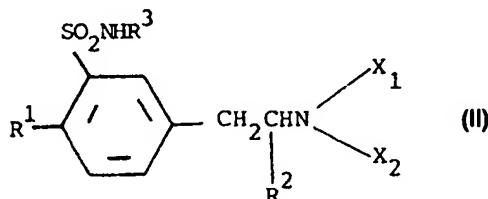
25 Hasta ahora, los compuestos de fórmula (I) han sido producidos por un procedimiento descrito en la patente estadounidense n°. 4.217.305 ó 4.373.106. Este procedimiento de la técnica anterior está esquematizado a continuación.



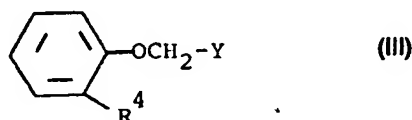
(En las fórmulas anteriores, A representa un átomo de halógeno y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los definidos antes).

Un objetivo de esta invención es proporcionar un nuevo procedimiento para producir los compuestos de fórmula (I), cuyo procedimiento es sencillo y adecuado para la producción industrial de los compuestos (I).

Así, esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



(donde R^1 , R^2 y R^3 son los definidos antes y X_1 y X_2 representan un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino) o una sal del mismo, con un compuesto fenoxi sustituido



[donde R^4 es el definido antes e Y representa un grupo aldehído que puede estar protegido o $-CH_2-Z$ (Z representa un grupo desplazable)] y después, si Y es un grupo aldehído que puede estar protegido, reducir el compuesto formado.

Los compuestos (I) contienen un átomo de carbono asimétrico si R^2 es un grupo alquilo inferior y los compuestos (I) objetivo del procedimiento de esta invención incluyen los compuestos racémicos, es decir, una mezcla de compuestos racémicos y cada compuesto ópticamente activo por separado. Los compuestos ópticamente activos independientes o las mezclas racémicas de compuestos (I) pueden ser producidos utilizando un compuesto ópticamente activo o un compuesto racémico del compuesto de partida (II).

El término "inferior" utilizado en las definiciones anteriores significa una cadena lineal o ramificada de 1 a 5 átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo alquilo inferior incluye los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isobutilo, etc. y un grupo alcoxi inferior incluye los grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc. El término "halógeno" en las definiciones anteriores significa cloro, bromo, yodo o flúor.

Como grupo protector de un grupo amino para X_1 o X_2 podemos citar, por ejemplo, tritilo, tritilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, benciloximetilo, benciloxi sustituido, trimetilsililo, metoximetilo, etc.; como grupo protector de un aldehído para Y podemos mencionar, por ejemplo, los dialquilacetales (v.g. dimetilacetal, dietilacetal, etc.), los acetales cíclicos (v.g. etilenacetal, etc.), los acilales (v.g. diacetilo, etc.), cuyos grupos protectores no afectan a las reacciones y pueden ser fácilmente eliminados. Como grupo desplazable Z podemos mencionar, por ejemplo, un átomo de halógeno o un resto de ácido sulfónico orgánico tal como tosilo o metanosulfonilo.

Los compuestos (I) o los compuestos de partida (II) pueden formar sales, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico o con ácidos orgánicos como fórmico, acético, cítrico, succínico, fumárico, maleico, tartárico, metanosulfónico, etanosulfónico, etc. Estas sales pueden ser obtenidas por los métodos habituales.

Los procedimientos de esta invención son descritos a continuación con más detalle.

En primer lugar, se hace reaccionar un compuesto de fenetilamina (II) o una de sus sales con una cantidad equivalente reactiva de un compuesto fenoxi sustituido (III), en un disolvente orgánico adecuado

para la reacción (Procedimiento I) y después, si Y es un grupo aldehído que puede estar protegido, el compuesto formado se somete a una reacción de reducción (Procedimiento II).

Estos procedimientos están descritos esquemáticamente a continuación:

5

10

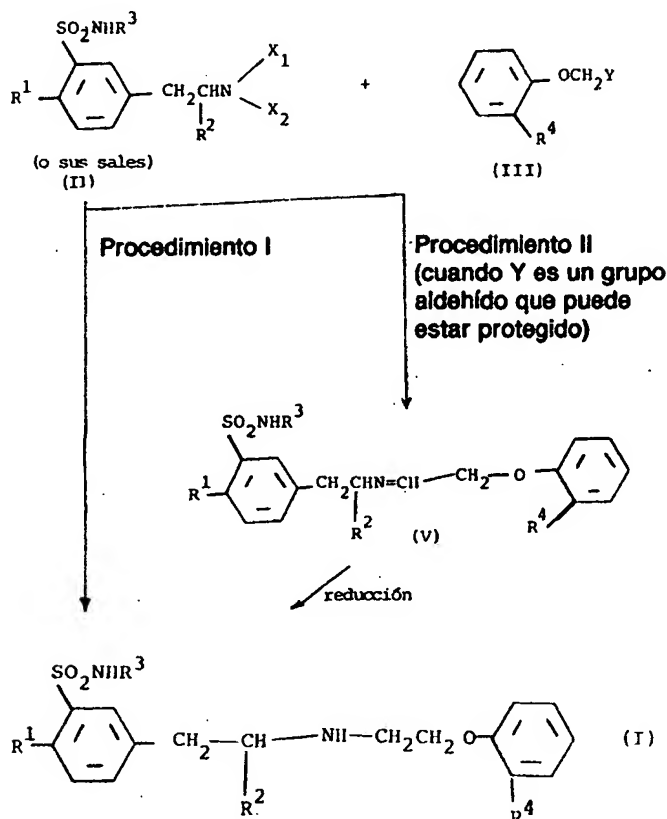
15

20

25

30

35



Procedimiento I

Este procedimiento (es decir, la reacción de un compuesto de fenetilamina (II) o una de sus sales con un compuesto fenoxi sustituido (III) puede efectuarse en un disolvente (que sea inerte frente a la reacción) tal como un alcohol (v.g. metanol, etanol, isopropanol, etc.) éteres (v.g. dioxano, tetrahydrofurano), acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. En esta reacción se utiliza una cantidad equimolecular o un exceso de los compuestos. Puede ser preferible utilizar una cantidad equimolecular de los compuestos si se utiliza una base inorgánica (por ejemplo, carbonato potásico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato sódico, etc.) o una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina, picolina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, etc.). Cuando se utiliza el compuesto (II), puede ser preferible efectuar la reacción en presencia de una base orgánica o inorgánica. La temperatura y el tiempo de reacción pueden modificarse adecuadamente, teniendo en cuenta el tipo de compuesto (II) o (III) y el disolvente. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura ambiente habitual o calentando, por ejemplo, a reflujo.

50

Procedimiento II

La reacción de un compuesto de fenetilamina (II) o sus sales con un compuesto fenoxi sustituido cuando Y es un grupo aldehído que puede estar protegido, se realiza habitualmente en un disolvente que sea inerte a la reacción y pueda disolver a los productos de reacción (v.g. alcoholes como metanol, etanol, isopropanol; éteres como tetrahydrofurano y dioxano; acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido) a la temperatura ambiente o calentando.

55

60

La reacción puede terminar en una hora aproximadamente. El compuesto (IV) formado (en la solución de reacción o después de aislarlo) se reduce después. En este procedimiento, puede utilizarse un acetal en lugar de compuesto de fórmula (III) (en este caso, el acetal se hidroliza primero utilizando un ácido inorgánico, v.g. ácido clorhídrico, un ácido orgánico, v.g. acético, fórmico, toluensulfónico o

metanosulfónico, o una sal de un ácido orgánico, v.g. la sal de piridina con ácido toluensulfónico, etc. y después se somete a la reacción siguiente).

La reducción puede realizarse en alcoholes, v.g. metanol, etanol o isopropanol, o éteres, v.g. dioxano o tetrahidrofurano, por reducción catalítica con óxido de platino, catalizador de paladio, níquel Raney o empleando un hidruro metálico tal como borohidruro sódico, borocianohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, etc.

Los compuestos deseados de esta invención así preparados se obtienen en forma de base libre o de sales. La base libre puede someterse a una reacción de formación de sal por un método habitual y la sal puede ser aislada y purificada en la forma conocida. El aislamiento y la purificación de los compuestos pueden realizarse por los métodos químicos habituales tales como filtración, extracción, recristalización, reprecipitación, diversas cromatografías, etc.

15 Efectos de la invención

En los métodos de la técnica anterior para la producción de los compuestos de esta invención, se necesitan muchas etapas de reacción y, por lo tanto, es difícil su aplicación industrial. En esta invención, se necesita un número mucho menor de etapas que en los métodos de la técnica anterior ya que los procesos de reacción son sencillos y los compuestos deseados pueden obtenerse con altos rendimientos. Por consiguiente, el método de esta invención es muy adecuado para la aplicación industrial.

Además, las reacciones de esta invención nunca producen racemización. Por lo tanto, puede producirse selectivamente cualquier isómero óptico de un compuesto de fórmula (I) utilizando el correspondiente isómero óptico del compuesto de partida (II) que es fácilmente producido.

Para explicar la invención con más detalle, describimos a continuación diversos ejemplos y ejemplos de referencia. Los compuestos de fórmula (III) que son los compuestos de partida para los procedimientos de esta invención son compuestos nuevos y en los ejemplos de referencia se describe su producción. Además, los isómeros ópticos de los derivados de fenetilamina de fórmula (II) y su producción están descritos en los ejemplos de referencia II y III.

Ejemplo de referencia 1

Se agitan 4,6 g de hidruro sódico (al 20% en aceite) con 100 ml de dimetilformamida seca y después de agregar lentamente 13,8 g de o-etoxifenol, la mezcla resultante se agita y se calienta a 60°C durante una hora. Después, enfriando con hielo, se añaden gota a gota a la mezcla de reacción a lo largo de una hora, 19,7 g de dietilacetal de bromoacetaldehído. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la noche, se calienta a 60°C con agitación durante 2 horas y después se vierte sobre 500 ml de agua de hielo. Después de extraer con acetato de etilo, el extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se separan por destilación para dar un residuo oleoso. El residuo se destila a presión reducida para dar 12 g del dietilacetal de 2-(O-etoxifenoxi) acetaldehído como producto oleoso.

p.e. 113-116°C (0,5 mm Hg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, t, J=7 Hz, -CH₂ CH₃ x 2), 1,42 (3H, t, J=7 Hz, -CH₂CH₃), 3,4-3,9 (4H, m, -O CH₂CH₃ x 2), 3,9-4,2 (4H, m, OCH₂CH₃, -OCH₂CH <), 4,86 (1H, t, J=5 Hz, -OCH₂CH <), 6,88 (4H, s, anillo aromático).

Ejemplo de referencia 2

Preparación del compuesto R(-)

a) En 6 ml de piridina se disuelven 1,5 g de R(-)-2-(p-metoxifenil)-1-metilamina ($[\alpha]_D^{23}$ -30,1° (c=1,2, metanol) y después de agregar 3 ml de anhídrido acético la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante una hora. Después de separar el disolvente por destilación, el residuo se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa por destilación y los cristales crudos formados se recristalizan en una mezcla de n-hexano y benceno para dar 1,8 g de (R) (+)-N-acetil-2-(p-metoxifenil)-1-metiletilamina.

p.f. 92-93°C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{17}NO_2$:

	C(%)	H(%)	N(%)
5 Calculado:	69,54	8,27	6,76
Encontrado:	69,41	8,19	6,66
[α] _D ²⁴ 14,8° (c=1,09, metanol).			

10 b) A 60 g de ácido clorosulfónico se agregan 6 g de (R)(+)-N-acetil-2-(p-metoxifenil)-1-metiletilamina, enfriando a 0/-10°C. La mezcla se agita durante una hora a 0-5°C y la solución reaccionante se vierte sobre 600 g de agua de hielo. El producto oleoso precipitado se extrae con acetato de etilo y el extracto en acetato de etilo se lava con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de separar el disolvente por destilación, el residuo formado (sin purificar)

15 se disuelve en 120 ml de tetrahidrofurano. Después de agregar gota a gota 180 ml de una solución acuosa concentrada de amoníaco, la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y se recrystalizan en metanol para dar 6 g de (R)(+)-N-acetil-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibencenosulfonamida, conocido también como R(+)-5-[2-acetilamino)propil]-2-metoxibencenosulfonamida.

20 p.f. 197-198°C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{18}N_2O_4S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
25 Calculado:	50,34	6,34	9,78
Encontrado:	50,28	6,41	9,69
[α] _D ²⁴ 14,7° (c=1,0, metanol).			

30 c) Se disuelven 5 g de (R)(+)-N-acetil-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibencenosulfonamida en 125 ml de ácido clorhídrico al 5% y la solución se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de separar el disolvente por destilación, los cristales crudos formados se recrystalizan en isopropanol para dar 4,5 g de (R)(-)-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibencenosulfonamida también conocida como R(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxibencenosulfonamida (sal de HCl).

35 p.f. 273-277°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{10}H_{17}ClN_2O_3S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
40 Calculado:	42,78	6,10	9,98
Encontrado:	42,68	6,00	9,93
[α] _D ²⁴ -6,3° (c=1,03, metanol).			

45 Ejemplo de referencia 3

Preparación del compuesto S(+)

50 a) Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo de referencia 2 (a), se obtiene S(-)-N-acetil-2-(p-metoxifenil)-1-metiletilamina empleando S(+)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletilamina.

p.f. 94-96°C

55 Análisis elemental para $C_{12}H_{17}NO_2$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado:	69,54	8,27	6,76
Encontrado:	69,47	8,31	6,64
60 [α] _D ²⁴ -15,3° (c=1,25, metanol).			

b) Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo de referencia 2 (b), se obtiene (S)(-)-N-acetil

-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibencenosulfonamida (otra nombre: S(-)-5-[2-(acetilamino)propil]-2-metoxibencenosulfonamida) empleando (S)(-)-N -acetil-2-(p-metoxifenil)-1-metiletilamina como compuesto de partida.

5 p.f. 196-198°C

Análisis elemental para $C_{12}H_{18}N_2O_4S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
10 Calculado:	50,34	6,34	9,78
Encontrado:	50,31	6,24	9,73
[α] _D ²⁴ -14,2° (c=1,01, metanol).			

15 c) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 2 (c), se obtiene (S)(+)-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibencenosulfonamida empleando como compuesto de partida (S)(-)-N -acetil-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibencenosulfonamida.

p.f. 273-276°C (desc.).

20 Análisis elemental para $C_{10}H_{17}ClN_2O_3S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado:	42,78	6,10	9,98
25 Encontrado:	42,65	6,03	9,89
[α] _D ²⁴ 6,0° (c=1,01, metanol).			

Ejemplo 1

30 Se disuelven 2,8 g de dietilacetal de 2-(o-etoxifenoxi) acetaldehído en 20 ml de acetona y después de agregar 3 ml de ácido clorhídrico 6N, la mezcla se agita durante hora y media a la temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación y después de agregar agua al residuo, el producto oleoso precipitado se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación para dar un residuo oleoso. El residuo se disuelven en 100 ml de metanol y
35 después de agregar 2,4 g R(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida, la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Después de enfriar se agregan 0,25 g de catalizador de óxido de platino y la mezcla de reacción se somete a reducción en la forma habitual. El catalizador se separa por filtración y después de acidular el filtrado con HCl etanólico, el disolvente se destila. El residuo se recrystaliza en metanol para dar la sal de HCl de R(-)-5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida.

40 p.f. 228-230°C.

[α]_D²⁴ -4,1° (metanol).

45 Ejemplo 2

Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 1, empleando S(+)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida [en lugar de R(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida], se obtiene la sal de HCl de S(+)-5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida.

50 p.f. 228-230°C.

[α]_D²⁴ +4,1 (metanol).

55 Ejemplo 3

Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 1, empleando la mezcla racémica de 5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida [en lugar de R(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida], se prepara la mezcla racémica de la sal de HCl de 5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida.

60 p.f. 254-256°C.

Ejemplo 4

Se disuelven 2,8 g de dietilacetal de 2-(o-etoxifenoxi) acetaldehído en 20 ml de acetona y después de
 5 agregar 3 ml de ácido clorhídrico 6N, la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante
 hora y media. El disolvente se separa por destilación y después de agregar agua al residuo, el producto
 oleoso precipitado se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca con sulfato sódico
 anhidro. El disolvente se separa por destilación para dar un residuo oleoso. El residuo se disuelve en
 100 ml de metanol y después de agregar 2,4 g de R(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida,
 10 la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Después se añaden 0,42 g de borohidruro sódico a la
 mezcla de 5-10°C durante un período de una hora y se deja en reposo durante la noche. El disolvente se
 separa por destilación y el residuo se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca
 con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación y el residuo se trata con HCl etanólico
 y se recrystaliza en metanol para dar la sal de HCl de R(-)-5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-
 15 metoxibencenosulfonamida.

p.f. 228-230°C.

$[\alpha]_D^{24}$ -4,1° (metanol).

Ejemplo 5

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, empleando S(+) - 5 - (2 - aminopropil) - 2 - metoxibence-
 nosulfonamida [en lugar de R(-) - 5 - (2 - aminopropil) - 2 - metoxibencenosulfonamida], se obtiene la sal
 25 de HCl de S(+) - 5 - [2 - [[2 - (o - metoxifenoxi)etil]propil] - 2 - metoxibencenosulfonamida.

p.f. 228-230°C.

$[\alpha]_D^{24}$ +4,1° (metanol).

Ejemplo 6

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, empleando la mezcla racémica de 5-(2-aminopropil)-2 -
 metoxi-bencenosulfonamida [en lugar de R(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida], se obtiene
 35 la mezcla racémica de la sal de HCl de 5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]propil]-2-metoxibencenosulfonamida.

p.f. 155-156°C.

Ejemplo 7

En 120 ml de etanol se disuelven 2,4 g de (R)(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida y
 1,2 g de bromuro de 2-(o-etoxifenoxi)etilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. El disol-
 vente se separa por destilación y después de basificar el residuo por adición de hidróxido sódico al 10%,
 precipita el producto oleoso que se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con una solución
 45 acuosa saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por
 destilación y el residuo se somete a cromatografía en columna. El producto se eluye con cloroformo/
 metanol 9:5 para dar 1,5 g de cristales crudos de (R)(-)-5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]-2-metiletil]-
 -2-metoxibenceno. Sulfonamida que se trata con HCl etanólico para dar la sal de hidrocloreuro de (R)(-)-
 5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida.

p.f. 228-230°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}ClN_2O_5S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
55 Calculado:	53,99	6,57	6,30
Encontrado:	53,90	6,64	6,27

$[\alpha]_D^{24}$ -4,0° (c=0,35, metanol).

Ejemplo 8

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, se obtiene la sal de HCl de (S)(+)-5-[2-[(2-(o-etoxifenoxi)etil)amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida, empleando como compuesto de partida

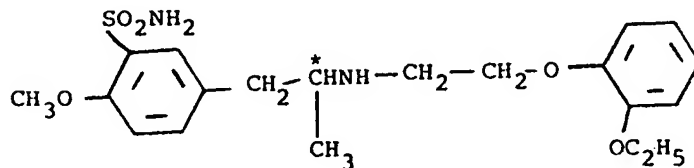
p.f. 228-230°C (metanol).

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}ClN_2O_5S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado:	53,99	6,57	6,30
Encontrado:	53,92	6,57	6,45

$[\alpha]_D^{24}$ 4,2° (c=0,36, metanol).

Ejemplo 9



.HCl

1) En 40 ml de agua se disuelven 4 g de la sal de HCl de R(-) - 5 - (2 - aminopropil) - 2 - metoxibencenosulfonamida con aplicación de calor y después de agregar 14 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico, la mezcla se agita a 5°C durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogen por filtración y los cristales obtenidos se recrystalizan en metanol para dar 2,6 g de R(-) - 5 - (2 - aminopropil) - 2 - metoxibencenosulfonamida.

p.f. 166-167°C

$[\alpha]_D^{23}$ -17,3° (c=1,07, metanol).

2) En 5 ml de N,N - dimetilformamida se disuelven 976 mg de R(-) - 5 - (2 - aminopropil) - 2 - metoxibencenosulfonamida y 245 mg de bromuro de 2 - (o - etoxifenoxi) etilo y después de calentar la solución a 60°C durante 5 - 7 horas, el disolvente se separa por destilación. Al residuo se añaden 28 ml de agua y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se agita a 5°C durante una hora y los cristales apropiados durante la agitación se recogen por filtración. Los cristales recogidos se recrystalizan en isopropanol para dar 320 mg de R(-) - 5 - [2 - [(2 - (o - etoxifenoxi)etil)amino]propil] - 2 - metoxibencenosulfonamida. Este producto se disuelve en 9,6 ml de metanol con aplicación de calor y después de acidular la solución por adición de ácido clorhídrico concentrado y calentar, la mezcla se agita a 5°C durante la noche. Los cristales precipitados se recogen por filtración para dar 270 mg de la sal de HCl de R(-) - 5 - [2 - [(2 - (o - etoxifenoxi)etil)amino]propil] - 2 - metoxibencenosulfonamida.

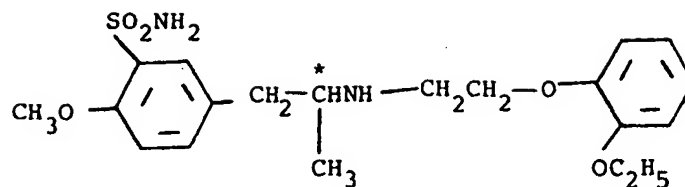
p.f. 227-230°C

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}ClN_2O_5S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado:	53,98	6,57	6,30
Encontrado:	54,01	6,35	6,27

$[\alpha]_D^{22}$ -4,0° (c=0,35, metanol).

Ejemplo 10



.HCl

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, utilizando el correspondiente isómero S(+) en lugar de R(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida, se obtiene la sal de HCl de S(+)-5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2 -metoxibencenosulfonamida.

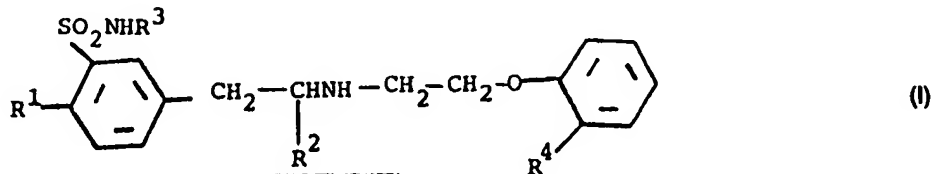
p.f. 228-230°C.

20 Análisis elemental para $C_{20}H_{29}ClN_2S$:

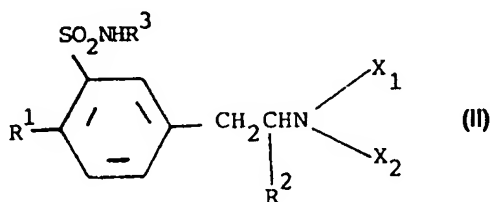
	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado:	53,98	6,57	6,30
Encontrado:	53,90	6,55	6,29
[α] _D ²³ 4,2° (c=0,36, metanol).			

REIVINDICACIONES

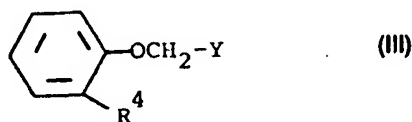
1. Procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituida de fórmula general (I) o una sal del mismo



15 donde R¹ representa un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



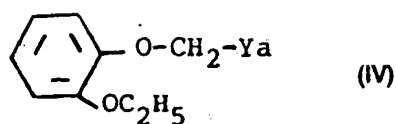
30 (donde R¹, R² y R³ son los definidos antes y X₁ y X₂ representan un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo amino) o una sal del mismo, con un compuesto fenoxi sustituido de fórmula



40 (donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo e Y representa un grupo aldehído que puede estar protegido o -CH₂-Z (donde Z representa un grupo desplazable tal como un átomo de halógeno o un resto de ácido sulfónico orgánico como tosilo o metano sulfonilo) efectuándose la reacción entre los compuestos (II) y (III) en un disolvente inerte frente a la misma tal como un alcohol inferior, un éter como tetrahydrofurano o dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción; y después, si Y es un grupo aldehído que puede estar protegido, reducir el compuesto formado en un disolvente inerte frente a la reducción tal como un alcohol inferior o un éter como dioxano o tetrahydrofurano, mediante hidrogenación catalítica con un catalizador de óxido de platino, paladio o Níquel -Raney, o mediante tratamiento con un hidruro metálico como borohidruro sódico, borocianohidruro sódico, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio.

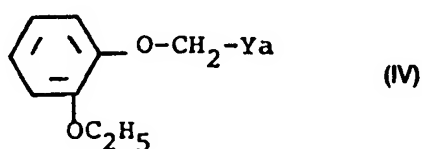
2. Un procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituidos, según la reivindicación 1, donde R¹ es un grupo alcoxi inferior, R² es un grupo alquilo inferior, R³ es un átomo de hidrógeno y R⁴ es un grupo alcoxi inferior.

3. Un procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituidos, según las reivindicaciones 1 ó 2, donde el compuesto obtenido es 5 - [2 - [[2 - (o - etoxifenoxi)etil]amino]propil] - 2 - metoxibencenosulfonamida o una sal de la misma, y el procedimiento consiste en hacer reaccionar 5 - (2 - aminopropil) 2 - metoxibencenosulfonamida o una sal de la misma con un compuesto fenoxi sustituido de fórmula



donde Ya representa un grupo halógenometilo o un grupo aldehído que puede estar protegido) y después, si Y representa un grupo aldehído que puede estar protegido, reducir el compuesto formado.

10 4. Un procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituidos, según las reivindicaciones 1 ó 2, donde el compuesto obtenido es R - (-) - 5 - [2 - [[2 - (o - etoxifenoxi)etil]amino]propil] - 2 - metoxibencenosulfonamida o sus sales, que consiste en hacer reaccionar R - (-) - 5 - [2 - aminopropil] - 2 - metoxibencenosulfonamida o sus sales con un compuesto fenoxi de fórmula:



(donde Ya representa un grupo halógenometilo o un grupo aldehído que puede estar protegido) y después, si Ya representa un grupo aldehído que puede estar protegido, reducir el compuesto formado.

25 5. Un procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituidos, según la reivindicación 1, donde se obtienen cada uno de los compuestos ópticamente activos del compuesto de fórmula (I), que consiste en hacer reaccionar el correspondiente compuesto ópticamente activo de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).

30 6. Un procedimiento para la producción de derivados de fenetilamina sustituidos.